Münster i/W. 1934. № 236 Med Diss.

Aus der Hautklinik der Städtischen Krankenanstalten Wuppertal
Direktor: Professor Dr. Grütz
und aus der Hautklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. Schreus

Beiträge zur Klinik der Salvarsanschäden und zur Frage ihrer familiären Disposition.

*

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines doctor medicinae
durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster
in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie
in Düsseldorf

vorgelegt von

Heinrich Stöcker
aus Düsseldorf.

1 - 9 - 3 - 2

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster

gez. i. V. Manteufel
Rektor der Medizinischen Akademie Düsseldorf.

gez.: von Szily
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster.

gez.: Schreus
1. Berichterstatter.

gez.: Stühmer
2. Berichterstatter.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Beiträge zur Klinik der Salvarsanschäden und zur Frage ihrer familiären Disposition.

Das klinische Beobachtungsmaterial über Salvarsanschäden ist sehr groß und mannigfaltig, kennen wir doch dabei die verschiedensten Formen von Erkrankungen, von solchen leichten Grades im Sinne des angioneurotischen Symptomenkomplexes und fixen Exanthems bis zu den schwersten Organ- und Hauterkrankungen, die in sehr vielen Fällen zum Tode führen.

Die gebräuchliche Einteilung der Salvarsanschäden ist folgende:

1. Der angioneurotische Symptomenkomplex.
2. Die Erkrankungen der Haut.
3. Die Erkrankungen der Leber.
4. Die Erkrankung des Zentralnervensystems.
5. Die Erkrankungen des Gefäßsystems.

Der angioneurotische Symptomenkomplex, auf den zuerst P i n k u s hingewiesen hat, tritt gewöhnlich nur nach intravenöser Salvarsaninjektion auf und zwar setzt er noch während oder unmittelbar nach der Injektion ein. Die Erscheinungen bestehen in Rötung und Schwellung des Gesichts, in sichtbarer Pulsation der Gefäße, Pulsbeschleunigung, Oedemen der Lippen, Augenlider und Zunge. Die Patienten klagen über Hitzegefühl, Druck im Kopfe, Ohrensausen, Schwindelgefühl, Luftmangel, Brennen im Munde, Schluckbeschwerden und leichte Benommenheit. In schweren Fällen kommt es unter zunehmender Blässe, Kleinerwerden des Pulses, Erbrechen und Durchfällen zum Kollaps. Diese Erscheinungen klingen in den meisten Fällen nach kurzer Zeit wieder ab.

Dieses Krankheitsbild ist in der Literatur häufig beschrieben worden, sehr eingehend haben sich besonders französische Autoren damit beschäftigt. B a b a l i a n sah bei einem gegen Amylnitrit überempfindlichen Menschen die „Crise nitrotoide“ bei bloßer Anwesenheit einer geöffneten Neosalvarsanampulle. Dieser

Patient reagierte auf 0,02 Neo-Salvarsan mit Asthma, Erbrechen und Durchfällen, mit Adrenalin ließ sich der Anfall sofort kupieren. Als Beispiel für eine allergische Ueberempfindlichkeit gegen Salvarsan möchte ich auch zwei Fälle anführen, die wir längere Zeit hindurch beobachten konnten; es handelte sich um zwei 51-jährige Krankenschwestern der venerologischen Frauenabteilung, die beide schon beim Oeffnen von Salvarsanampullen mit Asthma, Schnupfen und Conjunctivitis reagierten und zwar bei Anwesenheit von Neo-Salvarsan in erheblich stärkerem Maße als bei Alt-Salvarsan und Salvarsan-Natrium. Erwähnt sei, daß eine derselben seit dem 18. Lebensjahr an Heufieber leidet und neuerdings noch eine Ueberempfindlichkeit gegen Perubalsam zeigte. Das Auftreten der „Crise nitrotoide" bei Anwesenheit von Salvarsan bemerkten beide erst 1919, als sie täglich ca. 30 Salvarsanlösungen herstellen mußten. Bei der anderen Schwester, deren Ueberempfindlichkeitserscheinungen gegen Salvarsan in bedeutend schwächerem Maße auftreten, fanden wir sonst keine allergischen Erscheinungen. Eine genauere klinische und experimentelle Feststellung des Grades und der Valenz der Ueberempfindlichkeit bei den beiden Schwestern war leider nicht möglich.

Was die Flüchtigkeit des angioneurotischen Symptomenkomplexes betrifft, so stehen ihm die fixen Exantheme sehr nahe. Mit fixen Salvarsan-Exanthemen bezeichnete N a e g e l i als erster das Auftreten von bestimmt lokalisierten Exanthemen nach jeder Salvarsaninjektion, die er in Analogie zu den fixen Antipyrinexanthemen stellt. Diese Form zeichnet sich durch streng örtlich begrenzte Rötung und Quaddelbildung aus, die bei demselben Patienten meist an der gleichen Stelle auftritt; gleichzeitig beobachtete N a e g e l i wie später auch G r ü t z Bindehautentzündung und Tränenträufeln.

Auf die Unterschiede zwischen Salvarsan- und Antipyrinexantheme machte ebenfalls N a e g e l i aufmerksam; während das fixe Salvarsanexanthem charakterisiert wird durch Erythem mit Quaddelbildung urticariellen Charakters, seine große Flüchtigkeit und schnelle Abheilung ohne Pigmentation, zeigt das Antipyrinexanthem oedematöse Schwellung der Erythemherde, bedeutend langsameres Abheilen, mit mehr oder weniger lange bestehender Pigmentation.

Das fixe Salvarsanexanthem kann durch vorhergehende Adrenalinzufuhr fast vollständig vermieden werden.

Während die oben erwähnte Affektion als ziemlich gutartig anzusehen ist und selten eine Gegenindikation gegen weitere Sal-

varsanapplikationen darstellt, so sind die allgemein ausgedehnten Salvarsanexantheme stets als eine schwere Allgemeinerkrankung aufzufassen. Das Auftreten der Salvarsanexantheme hat man am häufigsten 5—7 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion beobachtet, gelegentlich früher, selten später, doch haben Stühmer, Lesser, Mucha u. a. Exantheme beobachtet, die erheblich später, teilweise sogar 2—3 Monate nach der letzten Salvarsangabe aufgetreten sind.

Diese schwer verlaufenden Exantheme sollen häufig gegen Ende der Kur auftreten, doch hat man auch schwere Exantheme nach einer Salvarsaninjektion beobachtet (Buschke) (bei letzterem Falle dürfte es sich um eine angeborene oder besser konstitutionelle Ueberempfindlichkeit handeln, während es sich bei den meisten Exanthemen um eine erworbene Ueberempfindlichkeit handelt). Während wir bei dem Verlauf eine gewisse Gesetzmäßigkeit beobachten können, ist das klinische Aussehen sehr vielgestaltig.

Urtikarielle Ausbrüche, die bald hier bald dort auftreten, meist eine gewisse Vorliebe haben, sich an den Streckseiten der Extremitäten zuerst zu zeigen, nach 24 Stunden oft fast vollkommen verschwunden sind, Ausschläge in der Form des Erythema exsudativum multiforme gehören meist zu den milderen Krankheitsformen. Die schwere Krankheitsform ist das universelle Exanthem, es tritt gewöhnlich ebenfalls zuerst an den Streckseiten der Extremitäten in Form von linsengroßen, rosa bis violett gefärbten Quaddeln auf, die allmählich konfluieren, an anderen Stellen und besonders am Stamm sich neu bilden und sich schließlich über den ganzen Körper ausdehnen. Häufig kommt es unter Fieber und starker Oedembildung der Haut zum Bilde einer universellen Erythrodermie. Bei schwerem Verlauf der Erkrankung entwickelt sich eine stellenweise stark nässende, tief infiltrierte Dermatitis mit starker Beteiligung der Nägel, bei der man meistens eine subunguale Hyperkeratose findet, sowie Haarausfall. Der Allgemeinzustand ist stark beeinträchtigt, es besteht Fieber von wechselndem Typus, starker Juckreiz, Spannungsgefühl, Schlaf- und Appetitlosigkeit, Störung der Schweißabsonderung. Eine häufige Begleiterscheinung ist das Befallensein der Schleimhäute, so wurden oft Erkrankung der Mund- und Rachenschleimhaut beobachtet, ferner besteht Neigung zu sekundären Infektionskrankheiten wie Anginen, Conjunktivitiden, Bronchitiden sowie Nephritididen mit Eiweiß, hyalinen Cylindern und roten Blutkörperchen im Harn. Der Blutdruck ist anfangs meist sehr niedrig, der Puls weich und beschleunigt.

Wir sind in der Lage, hier aus eigener Beobachtung einen Beitrag zur Kenntnis der schweren Salvarsanschäden der Haut liefern zu können. Von besonderem Interesse dürfte es sein, daß in unserem Falle schwere Salvarsanschäden der Haut bei Mutter und Kind zu gleicher Zeit, nach der gleichen Anzahl von Neo-Salvarsaninjektionen und unter dem gleichen klinischen Bilde auftraten.

E. H., 34 Jahre, wird am 2. 7. 1930 in die Klinik eingeliefert. Die Familienanamnese ergibt keinen besonderen Befund, besonders keinen Anhaltspunkt für eine allergische Erkrankung.

Patientin war nie ernstlich krank. Die Menses traten mit 15 Jahren ein, waren regelmäßig, alle 4 Wochen 4 Tage lang. Vor 9 Jahren Geburt eines angeblich gesunden Kindes, keine Tot- oder Fehlgeburt, seit 9 Jahren angeblich kein sexueller Verkehr mehr. Vor ¼ Jahr erkrankte ihr Kind an einer Keratitis parenchymatosa, die Blutuntersuchungen bei Mutter und Kind ergaben: Wa. R. +++, S.G.R. +++, M.Tr.R. +++. Beide Patienten wurden von einem praktischen Dermatologen in der üblichen Weise mit Neo-Salvarsan und Bismogenol behandelt, und zwar erhielt die Mutter in der Zeit vom 16. 5. bis 21. 6. zweimal Neo-Salvarsan à 0,3, sechsmal Neo-Salvarsan à 0,45 und neunmal Bismogenol à 1,0. Das Kind war immer gleichzeitig mitbehandelt worden und zwar vom 16. 5. bis 21. 6. neunmal Bismogenol 0,5, sechsmal Neo-Salvarsan 0,15 und zweimal Neo-Salvarsan 0,3. Die Mutter hatte angeblich nach jeder Neo-Salvarsaninjektion Erbrechen. 5 Tage nach der letzten Neo-Salvarsaninjektion trat gleichzeitig bei Mutter und Kind eine Dermatitis auf, die sich trotz mehrfacher Natriumthiosulfatinjektionen durch den behandelnden Arzt stark verschlimmerte, so daß Klinikeinweisung erfolgte. Am gleichen Tage von dem Arzte mit dem gleichen Salvarsanpräparate behandelte andere Luetiker vertrugen die Injektionen gut, so daß ein Fehler des Präparates mit Sicherheit ausscheidet.

Befund:

2. 6.: Es handelt sich um eine mittelgroße, kräftige Frau, in ausreichendem Ernährungs- und Kräftezustand, mit gut entwickelter Muskulatur und etwas reduzierten Fettpolstern.

Innere Organe: Lungen: Grenzen gut verschieblich, reines Vesiculäratmen. Herz: Grenzen normal, Töne rein, Tachykardie. Puls 120, sehr klein, regelmäßig. Temperatur 39,5, Blutdruck:

105/70 Hg. Abdomen: Leber und Milz palpatorisch und perkutorisch nicht vergrößert.

Nervensystem: o. B.

Genitale: o. B.

Haut: Diffus über den ganzen Körper ausgebreitetes Exanthem von dunkelroter Farbe. Das Gesicht ist oedematös geschwollen und zeigt ebenfalls dunkelrote Hautfarbe. An den Beugeseiten der Extremitäten, sowie in der Halsgegend, der Genitalgegend, unter den Mammae sowie den Glutaealfalten ist die Haut stark nässend, an den anderen Körperstellen ist sie trocken und mit blättrigen Schuppen bedeckt. An den Fußsohlen und Handflächen besteht starke Exfoliation und unter der abgestoßenen Hornschicht befinden sich schmerzhafte Rhagaden. Bei Palpation erweist sich die Haut stark infiltriert und oedematös. An den Nägeln der Füße und Hände besteht starke subunguale Hyperkeratose. Auf dem behaarten Kopfe befindet sich ein mit lamellösen Schuppen bedecktes Erythem. Außer dem oben erwähnten Gesichtsoedem, an dem besonders das starke Lidoedem auffällt, bestehen noch starke Oedeme an Händen und Füßen.

Schleimhaut: starke Conjunktivitis, sehr starkes Exanthem der Mund- und Rachenschleimhaut, kein Bi.-Saum.

Drüsen: o. B.

Urin: Eiweiß +. Zucker Ø; Sediment: vereinzelte Leukozyten und Epithelien, keine Nierenelemente.

Blutstatus: Haemoglobin 85 % (Sahli), Erythrozyten: 5 Millionen. Leukozyten 10 000, Färbeindex 0,85. Polymorph. 48 %, Lymphoz. 34 %, Eosinophpile 13 %, Monoc. 4 %, Uebergangsformen 1 %.

Therapie: Digipurat, Hexeton, Ephetonin, Eucerinsalbe, an den nässenden Stellen ¼ % Borwasserumschläge, salzarme Kost.

Verlauf:

8. 7.: Temperatur 38,9, Puls 130, Urin wie oben. Der Hautzustand zeigt nur geringe Besserung. Patientin klagt über starke Schlaflosigkeit, es besteht geringe motorische Unruhe, keine Reflexstörungen.

9. 7.: Temperatur 36,1, Puls 80, sehr klein, Zunehmen der Gesichtscyanose. Patientin klagt über starken Luftmangel und ist sehr unruhig. Nach Verabreichung von Ephetonin wird der Puls kräftiger und steigt auf 100, es besteht weiter starke Schlaflosigkeit.

13. 7.: Temperatur 38,3, die Schlaflosigkeit ist weder mit Barbitursäure- noch Morphinpräparaten zu beheben. Auf sub-

kutane Morphin-Scopolamininjektion schläft Patientin ohne Unterbrechung 5 Stunden, sie fühlt sich nach dem Schlafe frischer, Appetit etwas besser.

Der Hautbefund hat sich verschlechtert, das Nässen ist stärker geworden, stärkere lamellöse Schuppung, beginnender Haarausfall auf dem Kopfe, an den Axillen und Mons pubis. Der Kopf ist mit gelben Krusten bedeckt und näßt hinter den Ohrmuscheln. Die oedematöse Schwellung des Gesichts und der Extremitäten hat etwas nachgelassen.

23. 7.: Die Haut näßt noch an den Ellenbeugen, den Kniekehlen und der Genitalgegend. Am übrigen Körper stärkere Schuppung. Starker Haarausfall. Patientin bekommt Balnacidbäder, die sie sehr gut verträgt und die auch den Schlaf günstig beeinflussen.

28. 7.: Die Haut ist vollkommen trocken, es besteht aber noch eine stark infiltrierte, universelle, schuppende Erythrodermie. Auf dem Kopfe, in den Achselhöhlen und am Genitale findet man nur noch einen geringen, schütteren Haarbestand. Appetit und Schlaf sind gut, die Temperatur ist subfrebil.

8. 8.: Die Temperatur ist jetzt normal, die Haut ist bedeutend blasser und geschmeidiger geworden. Die Rhagaden an den Händen und Fußsohlen sind vollkommen abgeheilt. Patientin fühlt sich wohl und verläßt für kurze Zeit das Bett.

20. 8.: Die Haut weist bis auf eine universelle Rötung keine Besonderheiten auf. Es besteht totale Alopezie und subunguale Hyperkeratose. Patientin klagt noch über gelegentliches Jucken. Am 3. 9. ist die Haut vollkommen normal, das subjektive Befinden der Patientin ist ausgezeichnet.

Wegen der im Anfang schon erwähnten höchst bemerkenswerten Identität des Salvarsanschadens beim Kinde der Frau sei hier die Krankengeschichte desselben gleich angeführt.

2. 7.: H. H., 9 Jahre alt, Tochter obiger Frau.

Anamnese: Vor ¼ Jahr klagte die Kranke über schlechtes Sehen. Der hinzugezogene Augenarzt stellte eine Keratitis parenchymatosa fest, die serologischen Untersuchungen ergaben: Wa.-R., S.G.R., M.T.R. ++++, während einer antiluetischen Kur wurde das Sehen bedeutend besser. 5 Tage nach der 8. Neo-Salvarsaninjektion trat bei dem Kinde genau wie bei der Mutter eine stark nässende Dermatitis auf. Deshalb wurde das Kind in die Klinik eingewiesen.

Befund:

9jähriges Kind in mäßigem Ernährungs- und Kräftezustand, macht einen sehr kranken Eindruck.

Kopf: Behaarter Schädel o. B., Stirn stark vorspringend.

Augen: Deutlicher Exophthalmus, linksseitig zentrale Hornhauttrübung, rechts ist die Hornhaut klar. Es besteht beiderseitige Conjunctivitis.

Innere Organe: Lungen: o. B. Herz: starke Tachykardie, Tätigkeit regelmäßig, keine pathologischen Geräusche über den Ostien. Leber: nicht vergrößert, Milz palpabel.

Nerven: Isolierte Pupillenstarre links, Sehnenreflexe etwas gesteigert, sonst o. B.

Haut: Diffus über den ganzen Körper ausgebreitetes Exanthem von dunkelroter Farbe, welches an den Beugeseiten der Extremitäten, in der Genitalgegend und am Halse stark näßt, an den anderen Körperstellen starke squamöse Auflagerungen zeigt. Starke Hyperkeratose an den Fußsohlen und Handflächen, die an den Seiten exfoliativen Charakter aufweist, keine Rhagaden, keine Verdickung der Nägel, starke Oedeme an Händen und Füßen.

Genitale: o. B.

Drüsen: bei dem Hautzustand nicht palpabel.

Urin: Eiweiß negativ, Zucker negativ, Urobilinogen +.

Sediment: o. B. R.R. 110/85 Hg.

Blutstatus: Hgb. 86 %. Erythroc. 4,5 Millionen. Leukoz. 13 000, F.J. 1,0.

Polymorph.: 41 %, Lymphoc. 42 %, Eosinoph. 12 %, Monoc. 3 %, Uebergangsformen 1 %, Mastzellen 1 %.

Therapie: Digipurat, Hexenton, Ephetonin, Euzerinsalben, an den nässenden Stellen ¼ % Borwasserumschläge, salzarme Kost.

Verlauf:

8. 7.: Temperatur 38,3, Puls 110, Urin wie oben. Die Haut ist außer den Beugeseiten der Extremitäten und der Genitalgegend trocken und stark schuppend, an dem behaarten Kopfe zeigt sie dicke, krustöse Auflagerungen, hinter den Ohren wie an den Beugeseiten der Extremitäten und der Genitalgegend starkes Nässen, die Oedeme sind fast verschwunden.

20. 7.: Die Haut ist bis auf die Stellen hinter den Ohren vollständig trocken, es besteht noch eine starke, universelle, exfoliierende Erythrodermie, am behaarten Schädel befinden sich noch krustöse Auflagerungen. Die Haare des Kopfes und der Augenbrauen beginnen auszufallen. Patientin fühlt sich sehr

wohl, Appetit und Schlaf sind ausgezeichnet. Temperatur: subfebril. Behandlung: Eucerin anhydr. c. Aqua dest. 1:3. Auf dem Kopfe 3proz. Salicylvaseline.

28. 7.: Die Haut blaßt ab, der Kopf ist vollkommen trocken und zeigt lamellöse Schuppung, Patientin verläßt für eine Stunde das Bett.

30. 7.: Die Haut ist bis auf die Stellen an den Ellenbeugen und Kniekehlen bis zur Norm abgeblaßt und geschmeidig, es besteht jetzt Alopecia totalis.

15. 8. 1930 ist die Haut des Kindes, abgesehen von der Alopecie vollkommen normal.

Nachdem bei beiden Kranken eine Abheilung eingetreten war, erschien es uns schon im Hinblick auf eine evtl. Fortsetzung der antiluetischen Behandlung von Wichtigkeit festzustellen, ob es sich bei ihnen um eine Ueberempfindlichkeit gegen alle Salvarsanpräparate oder lediglich gegen Neo-Salvarsan handelt. Zu diesem Zwecke wurde die übliche Läppchenmethode (Frei) angewandt und zwar wurden ca. 1½ cm² große in die in Frage kommende Salvarsanlösung getauchte Leinenläppchen am linken Unterarme auf die leicht mit Schmirgelpapier angerauhte Haut aufgelegt und die Reaktionen nach 12, 24 und 48 Stunden geprüft. An der gleichen Stelle des rechten Unterarmes wurden Kontrollversuche auf die gleiche Art mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Wir benutzten zunächst Salvarsan in den gebräuchlichen Injektionslösungen (siehe Schema):

Versuche bei der Mutter:

Präparat:		Reaktion:
Alt-Salvarsan 0,1 in 20,0 Aqua destillata gelöst und nach Vorschrift mit Natronlauge neutralisiert.	nach 12 Std. „ 24 „ „ 48 „	 keine Reaktion. Kontrolle: negativ.
Silber-Salvarsan 0,25 in 10,0 Aqua destillata gelöst	nach 12 Std. „ 24 „ „ 48 „	 keine Reaktion. Kontrolle: negativ.
Salvarsan-Natrium 0,45 in 5,0 Aqua destillata gelöst.	nach 12 Std. „ 24 „ „ 48 „	 keine Reaktion. Kontrolle: negativ.

Präparat:		Reaktion:
Neo-Silbersalvarsan 0,4 in 5,0 Aqua destillata gelöst.	nach 12 Std.	deutliche Quaddelbildg. und Juckreiz.
	„ 24 „	noch geringe Rötung.
	„ 48 „	keine Erscheinungen mehr. Kontrolle: negativ.
Sulfoxyl-Salvarsan	nach 12 Std.	
	„ 24 „	keine Reaktion.
	„ 48 „	
Neo-Salvarsan 0,45 in 5,0 Aqua destillata gelöst.	nach 12 Std.	starker Juckreiz mit Quaddelbildung.
	„ 24 „	scharf umgrenztes Infiltrat mit deutlicher Bläschenbildung. Die Affektion heilte nach 3 Tagen unter geringer Schuppenbildung ab. Kontrolle: negativ.
Bismogenol	nach 12 Std.	
	„ 24 „	keine Reaktion.
	„ 48 „	

Versuche beim Kind:

15. 8. 30: Alt-Salvarsan 0,1 in 20,0 Aqua gelöst.	nach 12 Std.	keine Reaktion.
	„ 24 „	Kontrolle: negativ.
	„ 48 „	
17. 8. 30: Salvarsan-Natrium 0,45 in 5,0 Aqua destillata	nach 12 Std.	
	„ 24 „	keine Reaktion.
	„ 48 „	Kontrolle: negativ.
19. 8. 30: Silber-Salvarsan 0,25 in 10,0 Aqua gelöst.	nach 12 Std.	
	„ 24 „	keine Reaktion.
	„ 48 „	Kontrolle: negativ

Präparat:		Reaktion:
21. 8. 30: Neo-Silbersalvarsan 0,4 in 5,0 Aqua destillata.	nach 12 Std.	blaßrosa, leicht juckende Quaddel.
	„ 24 „	noch geringe Rötung.
	„ 48 „	abgeklungen. Kontrolle: negativ.
25. 8. 30: Neo-Salvarsan 0,45 in 5,0 Aqua destillata	nach 12 Std.	starker Juckreiz und Quaddelbildung.
	„ 24 „	starke Rötung mit kleinsten Bläschen bedeckt, ca. markstückgroß.
	„ 48 „	stärkere Infiltration mit Blasenbildung. Kontrolle: negativ.

Diese Affektion heilte erst nach 5 Tagen ab.

1. 9. 30: Sulfoxyl-Salvarsan	nach 12 Std.	
	„ 24 „	negativ.
	„ 48 „	Kontrolle: negativ.

Bismogenol: negativ.

Die funktionellen Hautprüfungen zeigten, daß die Patientinnen auf Neo-Silbersalvarsan und Neo-Salvarsan positiv reagierten, auf Neo-Salvarsan in erheblich stärkerem Maße. Es interessierte uns weiter, welche Neo-Salvarsankonzentration zur Erzielung einer positiven Hautprobe nötig war, deshalb wurden noch Proben mit größeren Verdünnungen angestellt. Dabei reagierte die Haut der Mutter noch bei einer Lösung von 0,45 Neo-Salvarsan in 20,0 Wasser. Die Haut des Kindes mit einer Lösung von 0,45 Neo-Salvarsan in 20,0 Wasser. Die gleichzeitig angestellten Kontrollversuche bei einem neosalvarsantoleranten Patienten, die in gleicher Weise gemacht wurden, waren ausnahmslos negativ.

Was die Pathogenese der Salvarsanschäden betrifft, so besteht darüber keine volle Klarheit. Mindestens bei einem Teil der Fälle dürfte wohl ein Zusammenhang mit dem Allergieproblem außer Zweifel stehen. Außer durch klinische Beobachtungen wird diese Auffassung besonders gestützt durch den mehrfach gelungenen Nachweis der passiven Uebertragbarkeit der Salvarsanüber-

empfindlichkeit. Daher versuchten auch wir in vorliegendem Falle zur Sicherung dieses Zusammenhangs die passive Uebertragung der Salvarsanüberempfindlichkeit auf einen bisher salvarsantoleranten Patienten. Wir versuchten die passive Uebertragung in der von Königstein-Urbach angegebenen Form, nur mit dem Unterschiede, daß wir weder mit Kohlensäureschnee noch mit Kantharidenpflaster Blasen zogen, sondern mit der Läppchenmethode Neo-Salvarsan 0,45 in 1,25 Wasser gelöst bei unseren Kranken applizierten und nach 24 Stunden eine ca. haselnußgroße, prallgefüllte Blase auf stark geröteter, juckender Basis erzeugten. Diese Blase wurde punktiert und 0,2 cm³ des Inhalts dem oben erwähnten, neosalvarsantoleranten Luetiker intrakutan am Unterarm injiziert, gleichzeitig zur Kontrolle 0,2 cm³ einer physiologischen Kochsalzlösung unter gleichen Bedingungen. Beide Quaddeln wurden mit dem Argentumstift markiert; es zeigte sich nach 24 Stunden keinerlei Reaktion. Nun wurden auf beide Injektionsstellen salvarsangetränkte (0,45 Neo-Salvarsan in 10,0 Aqua dest. gelöst) Läppchen aufgelegt und es zeigte sich nach 24 Stunden an der Kontrollstelle keinerlei Reaktion; an der Stelle, an der wir den Inhalt der bei der überempfindlichen Patientin erzeugten Blase injiziert hatten, sahen wir nach 24 Stunden eine ca. erbsengroße Blase auf einer stark entzündeten, die Ag.-Markierung mäßig überschreitenden Grundlage, nach weiteren 24 Stunden vergrößerte sich die Blase um die Hälfte und heilte dann langsam ab.

Dieser Versuch wurde mit Neo-Silbersalvarsan in der gleichen Weise wiederholt, hierbei zeigte sich derselbe Erfolg, wenn auch in bedeutend geringerem Maße. Dieselben Versuche wurden nun an unserem Probanden mit schwächeren Konzentrationen wiederholt, dabei bekamen wir bei einer Konzentration von 0,45 Neo-Silbersalvarsan in 10,0 Aqua eine schwach positive Reaktion bei einer Konzentration von 0,45 Neo-Salvarsan in 30,0 Aqua noch eine deutlich positive Reaktion.

Nach Abklingen der lokalen Reaktion injizierten wir dem so vorbehandelten Probanden 0,45 Neo-Salvarsan in 5,0 Aqua dest. gelöst intravenös und sahen nach 12 Stunden an der Impfstelle der Haut, wo vorher der von unserer Kranken mit Salvarsandermatitis gewonnene Blaseninhalt intrakutan injiziert worden war, eine ca. groschenstückgroße, stark mit Bläschen bedeckte Rötung, die sich nach weiteren 12 Stunden bis zur Markstückgröße entwickelte und nach weiteren 12 Stunden langsam abheilte, die Temperatur war während dieser Zeit etwas erhöht. Im vorliegenden Falle war also, wie sich aus den beschriebenen Versuchen ergibt, die passive Uebertragung

der Ueberempfindlichkeit gegen Neo-Salvarsan gelungen; denn sowohl bei kutaner wei bei intravenöser Applikation von Neo-Salvarsan war auf der mit Blaseninhalt einer neosalvarsanüberempfindlichen Kranken vorbehandelten Hautstelle des vorher neosalvarsantoleranten Patienten ein stark entzündlicher Prozeß aufgetreten. Zum Zwecke histologischer Untersuchung wurde ein Stück des entzündlichen Reaktionsherdes der passiven Uebertragungsstelle excidiert und nach Fixierung in Sublamin-Alkohol in Paraffinschnitten untersucht.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung.

Epidermis und Cutis zeigen sehr schwere Veränderungen. Die Epidermis weist schon an den Randpartien des entzündlichen Herdes eine oedematöse Auflockerung bezw. Verbreiterung der intercellulären Räume auf. Ganz scharf abgesetzt finden sich dann in der Epidermis außerordentlich hochgradige Zellveränderungen, nämlich weitgehender Zelluntergang des Rete Malpighi, dessen Kerne nur noch ganz verwaschen oder überhaupt nicht mehr färbbar sind, so daß die Epidermis abschnittsweise fast kernlos erscheint, soweit nicht, was an zahlreichen Stellen der Fall ist, von der Basalzellschicht her eine starke Durchsetzung mit kleinzelligen Infiltratzellen zu konstatieren ist. Stellenweise verstärkt sich das intercelluläre Oedem der Epidermis bis zu intraepidermaler Bläschenbildung mit stellenweise völliger Zerreißung und Zerstörung der Epidermis und Freilegung der Cutis. Auch in der Nachbarschaft der blasig abgehobenen Epidermis fallen weite Partien derselben durch den Verlust der Kernfärbung auf. Stellenweise sieht man überhaupt nur noch vereinzelte Zellen mit gut tingierten Kernen. Der Papillarkörper ist verstrichen und ebenfalls stark oedematös. Stellenweise subepitheliale Blasenbildung an der Grenze von Cutis und Epidermis, die dort in toto abgehoben ist. An anderen Stellen, wo der Zusammenhang beider noch erhalten ist, erscheint die Zellgrenze unscharf und verwaschen. Der Blaseninhalt ist rein serös und auffallenderweise fast völlig frei von cellulären Beimischungen. Die darunterliegenden Cutisbezirke sind von einem nicht sehr dichten kleinzelligen Infiltrat durchsetzt und zeigen eine ziemlich starke Erweiterung der Gefäße und mäßiges Oedem. Das zellige Infiltrat, das überwiegend aus Lymphocyten besteht, reicht bis an die Fettgewebsgrenze heran und ist um Schweißdrüsenknäuel und Follikel herum am stärksten ausgeprägt. Nur in den am meisten entzündlich veränderten Bezirken ist die Elastika zu Grunde gegangen. In der Hauptsache ist sie fast überall wohl erhalten, auch in den stark oedematösen

Bezirken und in der Umgebung der Blasenbildungen sind auch die feinsten Aeste des Elastikanetzes gut erkennbar. Plasmazellen fehlen völlig, Mastzellen sind nur vereinzelt vorhanden.

Ein histologischer Vergleich dieser entzündlichen experimentellen Hautreaktion bei unseren Probanden mit den experimentell gesetzten Hautreaktionen bei Mutter und Kind war leider nicht möglich, da bei ihnen Probeexcisionen leider nicht vorgenommen werden konnten.

Es wurden hier also 2 Fälle von Salvarsandermatitiden bei Mutter und Kind beschrieben, deren Entstehung und klinischer Verlauf sich so vollkommen deckte, daß allein schon daraus eine bloße Zufälligkeit des Erscheinungsbildes wohl ausgeschlossen werden kann. Die experimentellen Hautprüfungen gegenüber verschiedenen Salvarsanpräparaten waren auch in beiden Fällen vollkommen identisch und legen die Frage nahe, ob nicht auch dafür eine Gemeinsamkeit der Disposition auf der Basis der hier vorliegenden engsten Blutsverwandtschaft angenommen werden muß. Schon früher ist dies von anderen Autoren, z. B. Riehl jun., (familiäre Salvarsanüberempfindlichkeit, Wiener Dermatologische Gesellschaft, 27. 1. 1927 Ref. Dermatologische Wochenschr. Bd. 84, S. 834, 1927) angenommen worden. Auch wir sind durchaus geneigt, für unsere Beobachtung eine familiäre Disposition anzunehmen, welche die Identität des Krankheitsverlaufes in klinischer und experimenteller Beziehung am besten verständlich macht. In diesem Zusammenhange muß auf die neuesten Erkenntnisse in der Zwillingsforschung Bezug genommen werden (Verschuer), die bei Zwillingen trotz verschiedener äußerer Lebensumstände eine derartige Identität im Verlauf der Tuberkulose aufgedeckt hat. Zur weiteren Klärung dieser Frage muß jedoch erst noch weiteres Beobachtungsmaterial gesammelt werden.

Außer den Hautschädigungen sehen wir als Folge der Salvarsanbehandlung noch Schädigungen der inneren Organe, besonders der Leber. Wenn auch heute noch die Ansicht der Autoren über die ursächliche Beteiligung des Salvarsans am Auftreten des Ikterus verschieden ist, so ist doch die Ansicht, daß dem Salvarsan beim Auftreten des Frühikterus keine Schuld beizumessen ist, die verbreitetste; vielmehr ist dabei das Parenchym durch den luetischen Prozeß als geschädigt anzunehmen. Beim Spätikterus wird aber die Salvarsanbeteiligung in verschiedenen Graden zugegeben. Ebenso wie man beim Frühikterus die schädigende Wirkung des Salvarsans überwiegend ablehnt und vielmehr eine Stauung durch entzündlichen Prozeß der Gallenwege bezw. eine Schädigung des Leberparenchyms durch Syphilis als

Ursache annimmt, lehnt W. Kerl in seiner Zusammenfassung der bis jetzt vorliegenden Erfahrungen im Jadassohnschen Handbuch auch einen Zusammenhang zwischen Salvarsan und akuter gelber Leberatrophie ab. Er sieht die Ursache der akuten gelben Leberatrophie in Infektionskrankheiten und führt als wichtigstes Argument gegen die Salvarsanaetiologie die pathologisch-anatomischen Befunde Herxheimers an, der bei der akuten gelben Leberatrophie im einzelnen Acinus die Zentren besonders affiziert und dann eine völlige Nekrose der Zellen sieht im Gegensatz zu der Lebererkrankung nach Arsen und Phosphor, wo ein peripherer Beginn und Verfettung zu beobachten ist.

Eine schädigende Wirkung auf das Zentralnervensystem wurde schon in der frühesten Zeit der Salvarsanära beobachtet, so u. a. 1911 von B. Fischer. Die als Encephalitis haemorrhagica oder Purpura haemorrhagica bezeichneten Erkrankungen treten gewöhnlich 3—6 Tage nach der Salvarsanapplikation auf und zwar in Form von Kopfschmerzen, Erbrechen, Angstzuständen, motorischer Unruhe, Dämmerzuständen, Spasmen, Reflexstörungen, Augensymptomen, später Bewußtseinstrübung mit meist tötlichem Ausgang. In selteneren Fällen ist über Heilung berichtet worden (Jadassohn, Spiethoff, Werther u. a.). Bei der Obduktion sieht man meistens ein sehr starkes Hirnoedem, sowie kleine, punktförmige Blutungen.

Histologisch findet man Thrombosen, Endothelveränderungen, Nekrosen und Blutungen, keine entzündlichen Erscheinungen. Riehl jun. hat noch mittels der Gold-Sublimatimprägnation eine schwere Erkrankung der plasmatischen Gliaanteile nachgewiesen und zwar fand er einen schweren Zerfall an den meisten Gliazellen, besonders in den tiefen Rindenschichten im Sinne einer typischen Klasmatodendrose.

Wir sind in der Lage, über einen Fall eigner Beobachtung von Encephalitis nach Salvarsanapplikation zu berichten, der auch, wie die Fälle Jadassohn, Werther, Spiethoff, einen günstigen Verlauf nahm.

29jähriger Mann wurde von Februar bis April 1929 wegen seropositiver Lues I stationär behandelt. Es sei noch erwähnt, daß Patient 1926 angeblich nach einem Sturz an leichter Gehirnerschütterung erkrankte. Am 5. 10. 1929 wird Patient zur zweiten antiluetischen Kur der Klinik überwiesen. Er erhält Alt-Salvarsan in Scholtz-Schlägen und zwar wöchentlich einmal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen morgens und abends je 0,2 Alt-Salvarsan und wöchentlich zweimal in dreitägigem Abstand eine Injektion Bismogenol; da Patient auf Alt-Salvarsan mit Fieber bis zu 39,8

reagiert, wird das Alt-Salvarsan von der 5. Injektion an durch Natrium-Salvarsan zunächst von 0,15, dann 0,3 und schließlich 0,45 ersetzt, welches Patient gut verträgt. Am 15. 11. 1929 erhielt Patient als 11. Injektion Natrium-Salvarsan 0,45, die vorerst vom Patienten gut vertragen wurde. In der Nacht vom 15. zum 16. 11. traten plötzlich klonische Krämpfe in den Extremitäten auf, nachdem Patient vorher über Kopfschmerzen, Brechreiz sowie Schwindelgefühle geklagt hatte. Es bestand ferner Tränenträufeln, Blässe des Gesichtes und Nackenstarre. Die Pupillen waren sehr weit, reagierten aber prompt auf Licht und Konvergenz, die Reflexe waren ohne Besonderheiten, kein Babinski. Es trat Cheyne-Stokessche Atmung ein, Fieber bestand nicht, der Puls war kräftig und regelmäßig, Patient erhielt 1,0 einer 20proz. Luminallösung subkutan, Cardiaca, Lobelin sowie Sauerstoffatmung. Nach 2 Stunden war Patient vollkommen apathisch, reagierte weder auf Anruf noch äußerte er auf entsprechende Reize Schmerzempfindung; bekam weiter Cardiaca, Lobelin und Sauerstoff, nach weiteren 2 Stunden erwachte Patient und verlangte Wasser, anschließend wieder stark somnolenter Zustand, der den ganzen Tag über anhielt. Während der ganzen Zeit keine Tätigkeit von seiten der Blase, so daß die Blase katheterisiert werden mußte. Am nächsten Tage ist Patient wieder bei vollem Bewußtsein, gibt an, die Beine nicht bewegen zu können, Sehnenreflexe o. B., Patient erholt sich sichtlich, die Lähmung der Beine besteht weiter. Am 22. 11.: Die Druckkraft der Hände ist sehr gering, besonders rechts. Bei der versuchten Auslösung des Romberg-Phaenomens zeigt sich, daß Patient nicht stehen kann.

30. 11.: Patient kann das Bett verlassen, er bewegt sich mühsam an Krücken vorwärts, Appetit und Schlaf gut.

9. 12.: Patient benötigt zum Gehen jetzt noch einen Stock, der Gang ist schleppend. Patient fühlt sich wohl, klagt nur über Müdigkeit, keinerlei Blasensymptome.

20. 12. ist der Gang normal. Am 6. 1. 1930 wurde Patient arbeitsfähig entlassen.

Es handelte sich in vorliegendem Falle offenbar um einen leichteren Fall von Encephalitis haemorrhagica, oder besser gesagt um eine Encephalopathie nach Salvarsan, da wir nach den klinischen Symptomen nicht unterscheiden können, ob es sich um eine Encephalitis haemorrhagica oder um eine Encephalopathie in dem Sinne der isolierten Gliaschädigung, wie sie G. Riehl jun. gefunden hat, handelt, die einen selten gutartigen Verlauf nahm. Unser Kranker ist in der Folge völlig wieder genesen, ohne irgend welche nervösen Defekte zurückzubehalten.

Erwähnt seien hier noch seltene Nebenerscheinungen nach Salvarsanapplikationen, es sind dieses die Blutungen an Haut- und Schleimhäuten im Sinne einer Purpura, die Lungenblutungen, verstärkte Menstruationsblutungen usw., die Bluterkrankungen nach der Art der aplastischen Anaemie, die Aleukia haemorrhagica, die meist zum Tode führt.

Zusammenfassung.

Nach einem Ueberblick über die verschiedenen Formen der Salvarsanschäden wird über einige eigene Beobachtungen, nämlich

1. des angioneurotischen Symptomenkomplexes,
2. schwerer Dermatitiden bei Mutter und Kind mit experimentellen Hautprüfungen,
3. einer Encephalopathie

berichtet.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Professor Dr. Grütz, Direktor der Wuppertaler Hautklinik, für die Ueberlassung der Fälle sowie für mancherlei Hinweise und Anregungen meinen ergebensten Dank aussprechen.

Literatur.

Arnozan, Petges, Damade: Dermatol. Wochenschrift Bd. 74, Nr. 4, 1922, S. 95.

Babalian: Paris méd. 1922, Nr. 9. Ref.: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 5, S. 75, 1922.

Balzer, M. F. und Condat: Butl. de la soc. francais de dermatol. Jg. 23, S. 48, 1912. Ref.: Dermatol. Zeitschrift Bd. 19, S. 285, 1912.

Bardach, K.: Münchener medizin. Wo. 1926, Nr. 30, S. 1237.

Barmeyer, H.: Inaug.-Diss. Gießen 1920.

Biberstein: Klin. Wo. Jg. 1, Nr. 27, S. 1386, 1922.

Biberstein, H.: Zeitschrift für Immunitätsforschung und exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 297, 1926.

Birnbaum, G.: Archiv f. Dermat. und Syphilis, Bd. 145, S. 350, 1924.

Birnbaum, G.: Archiv f. Dermat. und Syphilis, Bd. 148, S. 44, 1924.

Birnbaum, G.: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 14, S. 137, 1921.

Bruhns, C.: Berlin. dermat. Ges. 20. 5. 19. Ref. Archiv für Dermatol. u. Syphilis, Bd. 137, S. 1, 1921.

Feldmann, W.: Moskau 1926, Nr. 5. Ref. Dermatol. Wo., Bd. 84, S. 380, 1927.

Fuß, H. und Riehl jun.: Archiv für Dermatol. und Syphilis, Bd. 154, S. 88, 1928.

Gottran: Berliner Dermatol. Gesellschaft 14. 6. 21. Ref.: Dermatol. Zeitschrift Bd. 35, S. 300, 1921.

Gottran: Berliner Dermat. Gesellschaft, 12. 7. 21. Ref.: Dermatol. Zeitschrift Bd. 36, S. 225, 1921.

Grütz: Dermatol. Wochenschrift, Bd. 70, S. 305, 1920.

Hofmann, A.: Dermat. Zeitschrift, Bd. 31, S. 1, 1920.

Jadassohn, J.: Klin. Aerztetag, Bern 16. 6. 17. Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte 1917 Nr. 47, S. 1766.

Kerl, W.: Handbuch für Haut- und Geschlechtkrankheiten, Bd. 18.

Kumer, L.: Dermat. Wochenschrift, Bd. 75, S. 1248, 1922.

Lang, M. u. O.: Derm. Münchener mediz. Wochenschr. 1927, Nr. 2, S. 59.

Müller, E.: Dermat. Zeitschrift Bd. 46, S. 94, 1926.

Naegeli, O.: Korrespondenzblatt der Schweizer Aerzte 1917, Jg. Bd. 47, Nr. 39, S. 1291.

Naegeli, O.: Klin. Wochenschrift 1927 Nr. 1 und 2, S. 25, 73, 97.

Riehl jun.: Wiener Dermat. Gesellschaft 27. 1. 27.

Riehl jun.: Ref. Dermat. Wochenschrift Bd. 84, S. 834, 1927.

Riehl jun.: Wiener Dermat. Gesellschaft 17. 2. 27.

Riehl jun.: Ref. Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 23, S. 524, 1927.

Riehl jun.: Archiv für Dermatologie und Syphilis, Bd. 158, Heft 3, S. 582, Jg. 1929.

Spiethoff, B.: Münchener med. Wochenschrift 1912, Nr. 21, S. 1158.

Stühmer, A.: Münchener med. Wochenschrift 1919, Nr. 4, S. 96.

Stühmer, A.: Dermat. Zeitschrift Bd. 34, S. 304.

Werther: Deutsche med. Wochenschrift 1922 Nr. 14, S. 443.

Zieler u. Birnbaum: Handbuch der Salv.-Therapie von Kolle-Zieler.

Lebenslauf.

Ich wurde am 21. August 1901 als Sohn des Bauunternehmers Daniel Stoecker geboren. Das Reifezeugnis erhielt ich im Sommer 1920 am Staatlichen Gymnasium in Bonn. Ich studierte in Bonn, Freiburg und Leipzig Medizin und bestand 1928 das ärztliche Staatsexamen. Am 1. August 1929 erhielt ich die Approbation als Arzt. Vom 1. Januar 1930 bis zum 1. März 1931 war ich als Assistenzarzt an der Elberfelder Hautklinik. Vom 1. März 1931 bis heute an der Akademischen Hautklinik in Düsseldorf tätig.